

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БЫВАЛЬЦЕВ В.А., СТЕПАНОВ И.А., БЕЛЫХ Е.Г., КАНЫГИН В.В., КИЧИГИН А.И. – 2015
УДК 616.8-006

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Вадим Анатольевич Бывальцев^{1,2,3,4,5}, Иван Андреевич Степанов¹, Евгений Георгиевич Белых⁴,
Владимир Владимирович Каныгин^{5,6}, Александр Иванович Кичигин⁵

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, зав. – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; ²Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский, гл. врач – к.м.н. Е.А. Семенищева; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах; ⁴Иркутский научный центр хирургии и травматологии, директор – чл.-корр. РАН Е.Г. Григорьев; ⁵Институт ядерной физики СО РАН, и.о. директора – акад. РАН А.Н. Скринский; ⁶Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин)

Резюме. Злокачественные глиомы являются наиболее распространенной группой опухолей среди взрослого населения. Многие исследования, посвященные данной проблеме, достигли значимых успехов в изучении биологии и патогенеза глиом, а также в разработке новых агентов для таргетной молекулярной терапии. В обзоре представлены современные данные о патогенезе глиом высокой степени злокачественности с позиций молекулярной биологии и возможностях таргетной терапии глиом.

Ключевые слова: глиомы головного мозга, глиомогенез, факторы роста, регуляция клеточного цикла, апоптоз, ангиогенез, клеточная инвазия.

THE MOLECULAR BIOLOGY OF HIGH GRADE GLIOMAS

V.A. Byvaltsev^{1,2,3,4,5}, I.A. Stepanov¹, E.G. Belykh⁴, V.V. Kanygin^{5,6}, A.I. Kichigin⁵

(¹Irkutsk State Medical University, ²Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, ⁴Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, ⁵Budker Institute of Nuclear Physics, ⁶Novosibirsk State Medical University, Russia)

Summary. Malignant gliomas are the most common group of tumors in the adult population. Many studies on this issue have achieved significant success in the study of the biology and pathogenesis of gliomas, as well as the development of new agents for targeted molecular therapy. This review summarizes current data on the pathogenesis of high-grade gliomas from the standpoint of molecular biology and the possibilities of targeted therapy of gliomas.

Key words: brain gliomas, gliomogenesis, growth factors, cell cycle regulation, apoptosis, angiogenesis, cell invasion.

Глиомы головного мозга – это широко распространенная и разнообразная по гистологическому типу группа опухолей нейроэктодермального происхождения. Наиболее злокачественной формой глиом является глиобластома, медиана выживаемости при которой, несмотря на комплексные методы лечения, составляет не более 12 месяцев [23]. Неконтролируемая клеточная пролиферация, дисрегуляция апоптоза, выраженная опухолевая инвазия и процессы ангиогенеза являются ведущими биологическими процессами, придающими данной опухоли наиболее агрессивное течение и устойчивость к различным методам лечения [16]. С появлением новых методов исследования в молекулярной биологии становятся более понятными многие клеточные процессы, которые лежат в основе онкогенеза глиальных опухолей головного мозга.

Представленный обзор литературы посвящен важнейшим вопросам молекулярной биологии глиальных опухолей головного мозга, а в частности: молекулярной генетике глиальных опухолей, регуляции клеточного цикла, клеточным сигнальным путям, процессам ангиогенеза, проблеме метастазирования и инвазии опухолевых клеток. Таким образом, подробное изучение данных вопросов позволит в недалеком будущем разработать новые и эффективные методы диагностики и лечения глиальных опухолей головного мозга.

Молекулярно-генетические аномалии глиобластом

Цитогенетические и молекулярно-генетические исследования опухолей головного мозга в последние два десятилетия были акцентированы на глиомы высокой степени злокачественности, а в частности на глиобластомы. Определены два типа глиобластом: первичная и вторичная. Первичная глиобластома или глиобластома

de novo является вполне сформировавшейся обширной опухолью с короткой клинической историей (в большинстве случаев менее 3 месяцев) и отсутствием каких-либо доказательств существования предшествующих изменений. Первичной глиобластомой страдают, как правило, люди пожилого и старческого возраста. Данный субтип глиобластом характеризуется потерей гетерозиготности (LOH) хромосомы 10q (70%), амплификацией рецептора эпидермального фактора роста делецией p16 и мутациями TP53 и PTEN с частотой 24-34% [24]. Вторичная глиобластома последовательно развивается из глиом более низких степеней (диффузная и анапластической астроцитомы) у более молодых пациентов (около 45 лет) и характеризуется высоким уровнем мутаций TP53 (65%) и LOH 10q (63%) [16].

Различные генетические изменения в первичных и вторичных глиобластомах отражаются в различных экспрессионных профилях. Ярко выраженная гиперэкспрессия VEGF, Fas (APO-1/CD-95), IGFB и MMP-9 встречается значительно чаще в первичных глиобластомах, чем во вторичных [4]. В частности, гиперэкспрессия MMP-9 зафиксирована в 69% первичных и только в 14% вторичных глиобластом. Гиперэкспрессия EGFR и mdm2 также более типична для первичных глиобластом. С другой стороны, уровень экспрессии ASCL1 существенно повышен в 86% диффузных астроцитом и 88% вторичных глиобластом, в то время как в подавляющем большинстве первичных глиобластом (67%) этот уровень совпадает или даже снижен по сравнению с уровнем нормальных клеток мозга [2]. Уникальным для первичных глиобластом является ассоциированный с центросомой белок CEP350 и энлаза 1, а для вторичных – белки ERCC6, DUOX2, HNPPA3, ADAMTS-19 и некоторые другие. Белок EGF-A чаще встречается в

первичных, ростовой фактор АВ – во вторичных глиобластомах. Все эти данные свидетельствуют о том, что первичная и вторичная глиобластома существенно различаются с генетической точки зрения онкологические заболевания [17,20].

Нарушения регуляции клеточного цикла

Генетический анализ первичных глиом головного мозга показал наличие общих мутаций в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла [25]. Так, наличие мутаций в гене белка ретинобластомы (pRb) обнаруживаются в 20% случаев глиом высокой степени злокачественности (grade III-IV WHO) [27]. На первый взгляд может показаться, что это небольшая цифра, однако опухоли, не имеющие мутаций в гене pRb, могут содержать те же нуклеотидные последовательности в генах других молекул, которые опосредованно участвуют в регуляции экспрессии белка Rb (например, ингибитор клеточного цикла p16^{INK4A} или CDK4) [7]. Принято считать, что для образования опухоли головного мозга необходимо сочетание нескольких генетических дефектов, в том числе мутации в гене белка Rb. А потому современные методы лечения в нейроонкологии зачастую направлены на регуляцию синтеза белка Rb [1].

В клетках глиальных опухолей не обнаружено мутаций в транскрипции фактора E2F1, в то же время показано, что гиперэкспрессия E2F1 способна индуцировать гибель глиомы [22,23]. Этот механизм объясняет литическое действие аденовирусов, которые доставляют фактор E2F1 в клетки глиомы *in vitro* и, кроме того, делают опухоль чувствительной к химиотерапевтическому воздействию [15]. При этом аденовирусы избирательно атакуют клетки, в которых нарушен синтез протеина Rb [21].

Исследования показали, что 60-80% глиом высокой степени злокачественности имеют гомозиготные делеции, мутации или промотор с гиперметилированием локуса INK4A/ARF. Кроме того, около 25% анапластических олигодендроглиом (grade III WHO) также имеют гиперметилированный локус INK4A/ARF. Полагают, что потеря этого важного G1/S тормоза клеточного цикла непосредственно способствует переходу глиом от grade II к более высоким степеням злокачественности [5,11]. Многие модели глиальных опухолей на лабораторных животных подтверждают данную теорию: у INK4A/ARF-ноль животных не происходило образования опухоли головного мозга, в то время как у животных с повреждением локуса INK4A/ARF и predisполагающим фоном к экспрессии онкогенного варианта рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или K-Ras, с помощью митогенных факторов формировались глиомы [9,14,29]. Несмотря на структурные и функциональные сходства с p16^{INK4A}, мутации в p15^{INK4B} не обнаружены в первичных опухолях головного мозга. Однако, показано *in vitro*, что повышенная экспрессия p15^{INK4B} эффективно ингибирует рост клеток глиом [23].

Клеточные сигнальные пути в глиальных опухолях

В глиомах обнаруживается большое количество митогенных факторов и их специфических мембранных рецепторов. Так, в аутокринной или паракринной сти-

муляции опухолевых клеток, в той или иной степени участвуют несколько белковых агентов: эпидермальный фактор роста (EGF) и его специфический рецептор (EGFR), тромбоцитарные факторы роста А и В с их рецепторами (PDGF-A,B и PDGFR-α,β), а также трансформирующий и инсулиноподобный факторы роста (TGF и IGF) [18]. Многие из вышеперечисленных факторов избыточно синтезируются в клетках глиом вследствие гиперэкспрессии ответственных генов, а их специфические мембранные рецепторы способны изменять свою конформацию и искажать сигналы, поступающие на внутриклеточные структуры [3,23]. Например, известно несколько сигнальных путей с группой родственных тирозинкиназа-содержащих рецепторов, которые регулируют внутриклеточные процессы: PI3K/АКТ-ПКВ (фосфоинозитид-3 киназа/АКТ протеинкиназа В) путь, RAS/MAPK (митогенактивирующая протенкиназа) путь,

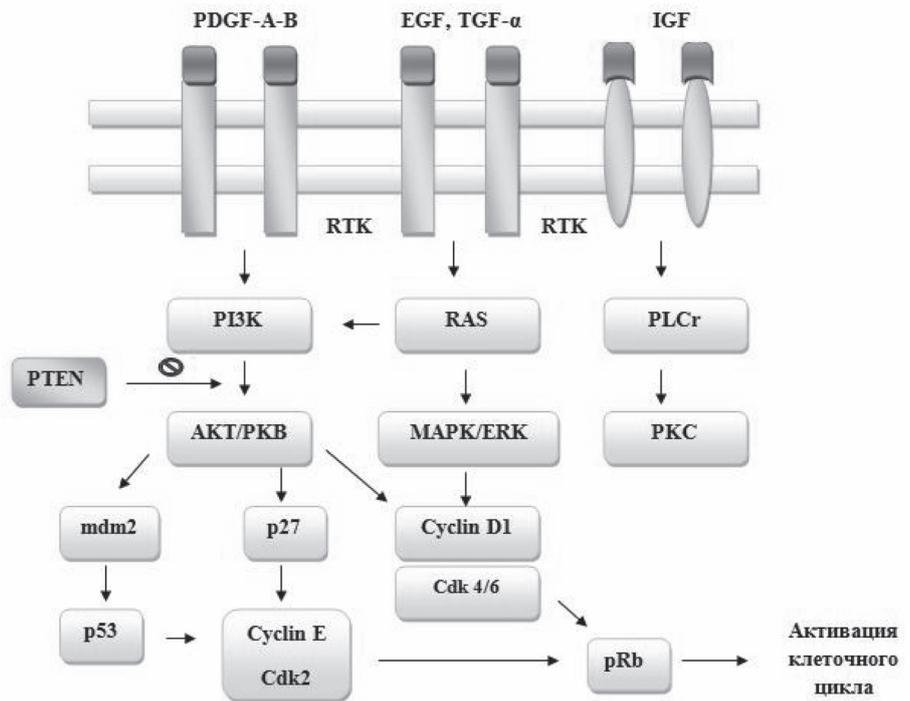


Рис. 1. Внутриклеточные сигнальные пути в глиобластомах.

Рецепторные тирозинкиназы (RTK) активируются клеточными факторами роста: эпидермальным (EGF), трансформирующим (TGF) и инсулиноподобным (IGF). Активированные тирозинкиназы работают через PI3K-, Ras- и PLCγ-внутриклеточные сигнальные пути. В свою очередь белок PTEN ингибирует PI3K/АКТ-клеточный каскад и тем самым оказывает мощное туморсупрессорное действие. RAS и PI3K-пути через взаимодействие с белками Cyclin D1, mdm2 и p27 участвуют в регуляции процессов пролиферации дифференцировки, антиапоптоза, а так же клеточной миграции.

а также PLC-γ/ПКС (фосфолипаза С-γ/протеинкиназа С). Эти сигнальные пути отвечают за такие важнейшие биологические процессы, как клеточная пролиферация, антиапоптоз, миграция и метаболизм клеток (рис. 1). Таким образом, многие факторы, участвующие в передаче внутриклеточных активирующих и супрессорных сигналов, могут быть причиной глиомогенеза [3,12,17]. Например, белок PTEN обладает туморсупрессивным действием за счет ингибирования PI3K/АКТ сигнального каскада. Потеря белка PTEN приводит к мощной активации PI3K/АКТ-пути, что проявляется неконтролируемой клеточной пролиферацией и «бессмертием». АКТ сигнальный путь также взаимодействует с белками циклин D1 и mdm2 и тем самым оказывает активизирующее действие на клеточный цикл [6].

Клеточная инвазия при глиомах головного мозга

Инфильтративный рост глиом является общепризнанной гистопатологической особенностью опухолей данной группы. Для того чтобы прорасти прилежащие

структуры головного мозга, клетки глиом должны активно мигрировать из первичного очага и разрушать окружающий внеклеточный матрикс [16]. Миграция опухолевых клеток это сложный процесс, включающий множество молекулярных механизмов в виде изменения адгезивности клеток и экстрацеллюлярного матрикса, секрецией достаточного количества протеаз и модификации актинового цитоскелета. Внутриклеточные механизмы миграции опухолевых клеток зависят от четкого баланса между экзогенными и эндогенными сигналами, которые приводят к динамической регуляции взаимодействия актиновых микрофиламентов, микротрубочек и промежуточных филаментов. Как правило, движение клетки осуществляется за счет периодической перестройки актинового цитоскелета в виде растягивания его передней части и последующего подтягивания остальных частей [27].

Биологические особенности миграции и инвазии опухолевых клеток включают в себя способность к адгезии к внеклеточному веществу, периодическую перестройку цитоскелета клетки, а также создание пространства в межклеточном матриксе и последующей миграции. Таким образом, для инвазии глиомы в прилежащую ткань головного мозга необходимо взаимодействие опухолевых клеток с внеклеточным матриксом, которое заключается в лизисе матричных барьеров с помощью различных ферментов [14]. Бесспорно, межклеточное вещество играет огромную роль в прогрессировании опухолей головного мозга. Различные его составляющие, такие как коллаген, фибронектин, ламинин, витронектин, тенасцин выстилают периваскулярные пространства головного мозга, что позволяет опухоли свободно распространяться вдоль этих пространств. Так, различные исследования показывают влияние внеклеточного вещества на миграцию клеток глиом. Фибронектин, коллаген, витронектин и тенасцин *in vitro* способны стимулировать миграцию опухолевых клеток [12]. Недавние исследования доказали, что нормальные клетки головного мозга в условиях инвазии глиом синтезируют большое количество ламинина, который в свою очередь, служит мощным стимулятором миграции опухолевых клеток. Добавление моноклональных антител к интегринам белкам *in vitro*, заметно снижает ламининстимулированную клеточную миграцию [24].

Матричный белок тенасцин обнаруживается в высоких концентрациях вокруг гиперпластических сосудов глиальных опухолей. Гены, ответственные за синтез кислого протеина, богатого цистеином (SPARC), также играют важную роль в опухолевой инвазии. Хотя данный механизм до конца не изучен, известно, что трансфекция гена, ответственного за синтез SPARC, приводит к увеличению инвазивности глиом [19].

Интегрины выполняют важнейшую роль в процессе клеточной адгезии. Как правило, они представляют собой трансмембранные гликопротеины и на сегодняшний день их насчитывается около 20. Интегрины могут взаимодействовать как с белками внеклеточного матрикса, так и с рецепторами клеточной мембраны и передавать различные сигналы внутрь клетки. Стоит

отметить, что агрессивный инфильтративный рост глиом связан именно с постоянным взаимодействием интегринов и белков внеклеточного вещества. Это подтверждается тем, что введение нейтрализующих антител к интегрину *in vitro* резко снижает миграционную способность опухолевых клеток [15].

Матричные металлопротеиназы (ММР) – это еще один мощный механизм опухолевой прогрессии. Они представляют собой подгруппу протеолитических

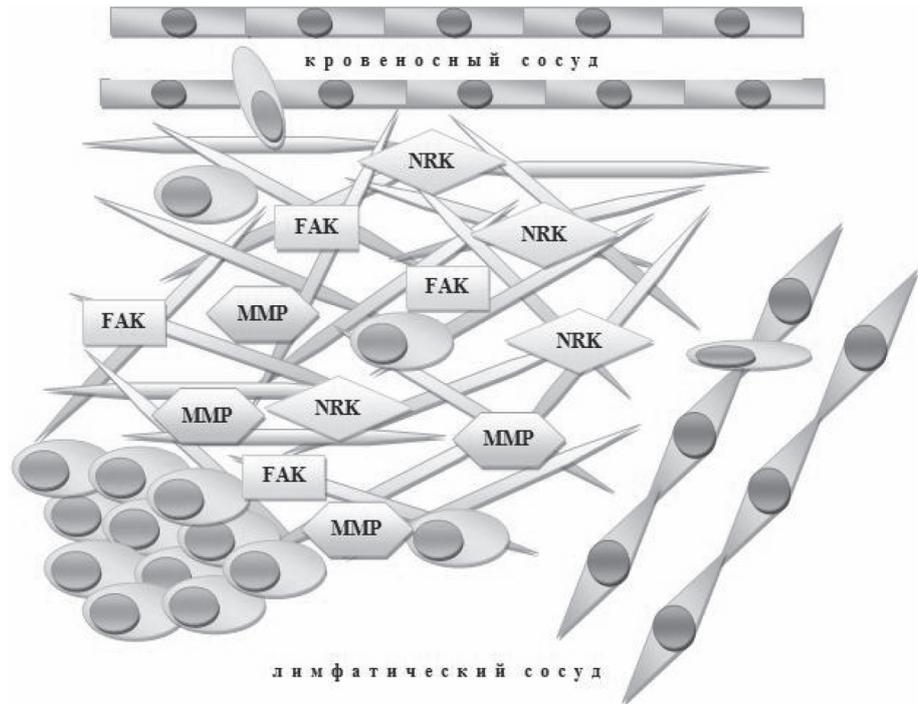


Рис. 2. Механизмы опухолевой инвазии.

Опухолевая инвазия и миграция происходит за счет усиленного синтеза ряда ферментов, которые участвуют в деградации межклеточного матрикса и проникновении в сосудистое русло: ММР-матричная металлопротеиназа (расщепляет IV и V тип коллаген, фибронектин, но не ламинин), NRK-нерцепторная тирозинкиназа (обеспечивает адгезивное взаимодействие клеток) и FAK-киназа фокальных контактов (обеспечивает моделирование цитоскелета, формирование клеточных протрузий и тем самым активирует клеточное движение).

ферментов, которые участвуют в деградации белков межклеточного вещества и тем самым создают пространство для неограниченного роста опухоли (рис. 2). Исследования показали, что опухолевые клетки содержат значительно большее количество ММР, чем здоровые клетки мозга. Показано, что введение в эксперименте ингибиторов ММР, приводит к незначительному снижению роста опухоли [23].

В последнее время особое значение уделяется двум ферментам, которые способствуют клеточной миграции. Речь идет о киназе фокальных контактов (FAK) и богатой пролином нерцепторной тирозинкиназе. Обнаружено, что уменьшение миграционной способности клеток глиом связано с низким уровнем фосфорилирования FAK, а уровень экспрессии этого фермента коррелирует со степенью инвазивности опухолей. Ингибирование этого фермента, ожидаемо снижает прогрессирование опухолевого процесса. Кроме того, уровень экспрессии FAK значимо коррелирует с процентом рецидивов глиом [4,17,21].

Ангиогенез

Общепризнанным является факт, что рост опухоли невозможен без процессов ангиогенеза. Новые сосуды формируются из уже существующих. Стоит сразу разграничить понятия ангиогенез и васкулогенез. Васкулогенез происходит во время эмбрионального развития и представляет собой формирование сосудистого русла из мезенхимы, в то время как ангиогенез – это процесс отпочковывания капилляров от уже сформировавшихся сосудов.

рованных сосудов. Для прорастания новых капилляров, опухолевые клетки синтезируют различные химические агенты, которые паракринно активируют эндотелиоциты [27]. Эндотелиальные клетки – это основной строительный материал для сосудов (рис. 3). В настоящее время количество ангиогенных факторов точно не извест-

коркового белого вещества мозга. В субветрикулярной зоне была обнаружена популяция астроцитов, которые могут функционировать как стволовые клетки. Стоит отметить, что эти клетки регулируются практически такими же сигнальными путями, что и большинство опухолей головного мозга. Таким образом, эти клетки способны отображать те биологические процессы, которые присущи глиомам мозга: высокая миграционная способность клеток, ангиогенез, инвазия белого вещества и т.д. [8,29].

Современные возможности в терапии глиальных опухолей

Безусловно, современные терапевтические возможности нейроонкологии связаны именно с воздействием на специфические молекулярные нарушения, присущие опухолям мозга. Система рецепторных тирозинкиназ и других сигнальных путей, являются весьма перспективными мишенями в терапии глиом. Так, проведены клинические испытания с ингибиторами регуляции клеточного цикла. Это так называемые белки «nutlins», они предотвращают взаимодействие mdm2 и p53, в результате чего p53 освобождается от «негативного» влияния и оказывает свое выраженное туморосупрессивное действие. Идея использования «nutlins» в терапии глиобластом является наиболее перспективной, так



Рис. 3. Регуляция процессов ангиогенеза в опухоли.

но. Наиболее изученными являются следующие факторы: фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный (PDGF) и трансформирующий факторы роста (TGF), пролиферин, ангиогенин, ингибиторы MMP, интерлейкин-8, а также ФНО-α [14,30].

Циклооксигеназа-2 и NO-синтаза способны изменять количество синтезируемого VEGF и, следовательно, регулировать процессы ангиогенеза. Показано, что увеличение количества ЦОГ-2 и NO-синтазы в опухолевых клетках, приводит к увеличению продукции VEGF и переходу глиом из низкой в высокую степень злокачественности [27]. Кроме того, синтез VEGF может быть индуцирован активацией таких сигнальных клеточных путей, как EGFR, Ras, и PI-3 киназа. Доказано, что сверхэкспрессия ангиопоэтина также приводит к увеличению степени злокачественности глиомы [18].

Активность процессов ангиогенеза можно измерить количественно, при помощи расчета плотности микрососудов в опухолевой ткани. При этом показатель плотности микрососудов в глиомах является важнейшим прогностическим фактором. Кроме того, показатель микрососудистой плотности значимо коррелирует с концентрацией FGF в опухоли головного мозга [19].

Безусловно, воздействие на процессы ангиогенеза, путем его ингибирования – это еще одна возможность ограничить опухолевую прогрессию. В настоящее время известно несколько ингибиторов ангиогенеза: интерферон-α, талидомид, тромбоспондин, интерлейкин-12, ангиогенез-ингибирующий фактор, ангиостатин и эндостатин. Причем многие из них проходят завершающие этапы клинических испытаний в терапии глиом головного мозга [2, 16,19,27].

Роль стволовых клеток в глиомогенезе

Доказано существование стволовых нервных и глиальных клеток-предшественников в различных областях головного мозга [10]. Стволовые клетки выделены из субветрикулярных зон, подкладки боковых желудочков, зубчатой извилины, гиппокампа, а также из под-

как именно данный тип опухолей содержит огромное количество белка mdm2 [1,5,13,27,30].

В терапии опухолей головного мозга придается большое значение рецепторам EGF. К примеру, блокаторы EGFR (эрлотиниб или gefитиниб) способны значимо уменьшить опухолевый процесс в головном мозге [10]. В то же время, значимое снижение опухолевой инвазии было достигнуто подавлением экспрессии генов катепсина В и MMP-9 путем РНК-интерференции [19]. Комплексное введение «прямых» (эндостатин) и «непрямых» ингибиторов ангиогенеза (SU5416, VEGFR2) в эксперименте позволяет получить выраженный противоопухолевый эффект [15,23].

Таким образом, в последнее десятилетие достигнуты большие успехи в области молекулярной диагностики глиальных опухолей головного мозга. Каждый пациент с глиобластомой в будущем сможет пройти подробное молекулярно-генетическое исследование, в том числе и биопсийного материала, которое позволит выявить специфические генетические нарушения и дефекты сигнальных путей, послужившие причиной глиомогенеза. Индивидуализированная терапия фармакологическими препаратами будет проводиться именно с учетом этих дефектов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-32-00006).

Работа поступила в редакцию: 18.03.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА – REFERENCES

1. Assanah M.C., Bruce J.N., Suzuki S.O., et al. PDGF stimulates the massive expansion of glial progenitors in the neonatal forebrain // *Glia*. – 2011. – Vol. 57. – P.1835-1847.
2. Al-Saleem T., Wessner L.L., Scheithauer B.W., et al. Malignant Tumors of the Kidney, Brain, and Soft Tissues in Children and Young Adults with the Tuberous Sclerosis Complex // *Cancer*. – 1998. – Vol. 83. – P.2208-2216.
3. Bajenaru M.L., Hernandez M.R., Perry A., et al. Optic Nerve Glioma in Mice Requires Astrocyte Nf1 Gene Inactivation and Nf1 Brain Heterozygosity // *Cancer Res*. – 2003. – Vol. 63. – P.8573-8577.
4. Behin A., Hoang-Xuan K., Carpentier A.F., Delattre J.Y. Primary Brain Tumors in Adults // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P.323-331.
5. Begemann M., Fuller G.N., Holland E.C. Genetic Modeling of Glioma Formation in Mice // *Brain Pathol*. – 2002. – Vol. 12. – P.117-132.
6. Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat Rev Cancer*. – 2010. – Vol. 3. – P.401-410.
7. Bock N.A., Zadeh G., Davidson L.M., et al. High-resolution Longitudinal Screening with Magnetic Resonance Imaging in a Murine Brain Cancer Model // *Neoplasia*. – 2012. – Vol. 5. – P.546-554.
8. Carmeliet P., Jain R.K. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases // *Nat Rev Drug Discov*. – 2011. – Vol. 10. – P.417-427.
9. Dai C., Holland E.C. Glioma Models. *Biochim. Biophys // Acta*. – 2001. – Vol. 1551. – P.19-27.
10. Chen R., Nishimura M.C., Bumbaca S.M., et al. A hierarchy of self-renewing tumor-initiating cell types in glioblastoma // *Cancer Cell*. – 2010. – Vol. 17. – P.362-375.
11. Eng C., Parsons R. Cowden Syndrome // In *The Genetic Basis of Cancer* / Eds. Vogelstein B., Kinzler K.W. – McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, London, 1998. – P.519-526.
12. Giese A., Westphal M. Glioma invasion in the central nervous system // *Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 39. – P.235-252.
13. Guha A., Mukherjee J. Advances in the Biology of Astrocytomas // *Curr. Opin. Neurol*. – 2009. – Vol. 17. – P.655-662.
14. Gutmann D.H., Collins F.S. Neurofibromatosis Type 1 // In *The Genetic Basis of Cancer* / Eds. Vogelstein B., Kinzler K. W. – McGraw-Hill, Health Professions Division, New York, London, 2008. – P.423-442.
15. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., et al. The Molecular Basis of Turcot's Syndrome // *New Engl. J. Med*. – 1995. – Vol. 332. – P.839-847.
16. Hesselager G., Holland E.C. Using Mice to Decipher the Molecular Genetics of Brain Tumors // *Neurosurgery*. – 2003. – Vol. 53. – P.685-694.
17. Holland E.C. Mouse Models of Human Cancer as Tools in Drug Development // *Cancer Cell*. – 2004. – Vol. 6. – P.197-198.
18. Holland E.C. Gliomagenesis: Genetic Alterations and Mouse Models // *Nat. Rev. Genet*. – 2009. – Vol. 2. – P.120-129.
19. Hu X., Holland E.C. Applications of Mouse Glioma Models in Preclinical Trials // *Mutat Res*. – 2012. – Vol. 576. – P.54-65.
20. Ichimura K., Bolin M.B., Goike H.M., et al. Deregulation of the p14ARF/Mdm2/p53 Pathway is a Prerequisite for Human Astrocytic Gliomas with G1-S Transition Control Gene Abnormalities // *Cancer Res*. – 2000. – Vol. 60. – P.417-424.
21. Iwamoto F.M., Abrey L.E., Beal K., et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – P.1200-1206.
22. Kaur B., Khwaja F.W., Severson E.A., et al. Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis // *Neuro Oncol*. – 2007. – Vol. 7. – P.134-153.
23. Kleihues P., Davis R.L., Ohgaki H., et al. Diffuse Astrocytoma. In *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System* // World Health Organization Classification of Tumors / Eds. P. Kleihues, W.K. Cavenee. – IARC, Lyon, 2008. – P.22-26.
24. Kleihues P., Ohgaki H. Primary and Secondary Glioblastomas: From Concept to Clinical Diagnosis // *Neuro-Oncol*. – 1999. – Vol. 1. – P.44-51.
25. Laigle-Donadey F., Benouaich-Amiel A., Hoang-Xuan K., Sanson M. Molecular Biology of Oligodendroglial Tumors // *Neurochirurgie*. – 2005. – Vol. 51. – P.260-268.
26. Listernick R., Charrow J., Gutmann D.H. Intracranial Gliomas in Neurofibromatosis Type 1 // *Am. J. Med. Genet*. – 1999. – Vol. 89. – P.38-44.
27. Maher E.A., Furnari F.B., Bachoo R.M., et al. Malignant Glioma: Genetics and Biology of a Grave Matter // *Genes Dev*. – 2011. – Vol. 15. – P.1311-1333.
28. Nakamura M., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. Promoter Hypermethylation of the RB1 Gene in Glioblastomas // *Lab. Invest*. – 2001. – Vol. 81. – P.77-82.
29. Reis R.M., Konu-Lebleblicioglu D., Lopes J.M., et al. Genetic Profile of Gliosarcomas // *Am. J. Pathol*. – 2000. – Vol. 156. – P.425-432.
30. Weissenberger J., Loeffler S., Kappeler A., et al. IL-6 is Required for Glioma Development in a Mouse Model // *Oncogene*. – 2012. – Vol. 23. – P.3308-3316.

Информация об авторах:

Бывальцев Вадим Анатольевич – профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии, ведущий научный сотрудник ИНЦХТ, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, д.м.н., 664082 г. Иркутск, ул. Боткина 10. Тел. 8 (3952) 63-85-28, e-mail: byval75vadim@yandex.ru; Степанов Иван Андреевич – студент 5 курса лечебного факультета ИГМУ. E-mail: edmoilers@mail.ru; Бelykh Евгений Георгиевич – аспирант, младший научный сотрудник ИНЦХТ, e-mail: e.belykh@yandex.ru; Каныгин Владимир Владимирович – доцент кафедры нейрохирургии, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, нейрохирург, онколог, к.м.н., Красный проспект, 52, 30091, г. Новосибирск, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», E-mail: kanigin@mail.ru; Кичигин Александр Иванович – стажёр-исследователь лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, нейрохирург НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», e-mail: sam@211.ru

Information About the Authors:

Byvaltsev Vadim – Professor of Surgery with the course of hospital neurosurgery ISMU, chief neurosurgeon of Health Department JSC «Russian Railways», MD, PhD, DSc, Irkutsk, st. Botkin 10, 664082, leading researcher of BNCT BINP; Stepanov Ivan – 5th year student of the medical faculty, e-mail: edmoilers@mail.ru; Belykh Evgeniy – a graduate student, junior researcher of the ISCST, e-mail: e.belykh@yandex.ru; Kanygin Vladimir – Ph.D., Associate Professor, Department of Neurosurgery NSMU, st. Krasny Prospekt 52, 30091, Novosibirsk, neurosurgery, oncology, MSH «Road Clinical Hospital Art. Novosibirsk-Chief of «Russian Railways», leading researcher of BNCT BINP, E-mail: kanigin@mail.ru; Kichigin Alexander – Trainee Research Laboratory of BNCT BINP, neurosurgeon MSH «Road Clinical Hospital Art. Novosibirsk-Chief of «Russian Railways», e-mail: sam@211.ru

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (СООБЩЕНИЕ 4). НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ТОНКОЙ КИШКИ

Семен Борисович Пинский¹, Владимир Анатольевич Белобородов¹,
Юрий Климентьевич Батороев², Виктория Владимировна Дворниченко^{1,2}

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра онкологии и лучевой терапии – зав. д.м.н., проф. В.В. Дворниченко; ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Дворниченко)

Резюме. Описаны общие сведения о структуре вариантов выявляемых нейроэндокринных новообразований тонкой кишки и их особенностях. Представлены сведения об основных клинических проявлениях, возможностях дооперационной и интраоперационной диагностики, вариантах выбора лечебной и хирургической тактики при различных нейроэндокринных новообразованиях этой локализации и критериях прогноза заболевания. Указаны перспективные направления комплексной коррекции описываемой патологии и гистологической и гистохимической верификации их различных форм.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, карциноид, гастринома, тонкая кишка.

GASTROINTESTINAL NEUROENDOCRINE TUMORS (REPORT 4) NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE SMALL INTESTINE

S.B. Pinsky¹, V.A. Beloborodov¹, J.K. Batoroev², V.V. Dvornichenko^{1,2}

(¹Irkutsk State Medical University, Russia; ²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia)

Summary. Describes the general information about the structure of the options identified neuroendocrine tumors of the small intestine and their features. Provides information about the main clinical manifestations, and possibilities of preoperative intraoperative diagnosis, treatment choices and surgical treatment of neuroendocrine tumors with different localization of the criteria and prognosis. Shown promising areas of complex correction described pathology and histological and histochemical verification of their various forms.

Key words: neuroendocrine tumors, carcinoid, gastrinoma, small intestine.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) встречаются во всех отделах тонкой кишки: в двенадцатиперстной (ДПК), тощей (ТК) и подвздошной (ПК). НЭО тонкой кишки составляют 42-44% от всех НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и 20-22% от всех НЭО [26,35,36,40].

В литературе существуют весьма разноречивые данные о частоте НЭО в различных отделах тонкой кишки, что в значительной степени обусловлено как трудностями диагностики, так и применением на разных этапах исследований различных классификаций и терминологических определений.

По данным J. Ramage и соавт. (2005), среди НЭО различных локализаций опухоли ДПК составили 3%, ТК – 2% и ПК – 15%. Согласно базы данных исследовательской программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) национального онкологического института США, среди 20436 наблюдений классических карциноидов всех локализаций, выявленных за период с 1973 по 2004 гг., опухоли ДПК составили 4,4%, ТК – 2,2%, ПК – 17,1% [38]. В США в 2004 г. заболеваемость НЭО тонкой кишки составила 0,92 на 100 000 населения, ДПК – 0,21, ТК – 0,04, ПК – 0,41, точная локализация не установлена – 0,26 [26]. За 30 лет (1973-2002 гг.) частота НЭО тонкой кишки возросла с 0,2 до 0,9 на 100 000 населения, а ежегодный прирост составил 3,5%. НЭО в ПК наблюдались в 6-8 раз чаще, чем в ДПК и ТК [26,36,38,47].

Увеличение выявляемости НЭО тонкой кишки обусловлено улучшением диагностики и повышенной настороженностью клиницистов и патологов. При этом, не отмечено влияние факторов риска окружающей среды, поскольку эти опухоли могут быть как спорадическими, так и в составе наследственных синдромов – МЭН, Хиппель-Линдау, нейрофиброматоза.

В отечественной литературе отсутствуют достоверные сведения о частоте НЭО в структуре всех новообразований тонкой кишки и в различных её отделах, что обусловлено недостаточным знакомством врачей с этой онкологической проблемой, сложностями клинической диагностики, существующими трудностями в

использовании современных методов биохимической и морфологической верификации, профилем лечебного учреждения.

По данным В.А. Горбуновой и соавт. (2007), на ДПК приходится 2,6%, ТК – 1,3% и ПК – 23% от числа всех локализаций карциноидов. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина среди 158 больных с НЭО ЖКТ, наблюдавшихся с 1955 по 2003 гг., опухоли тонкой кишки выявлены у 22,8%, из них в ДПК – у 16,7%, в ТК – у 33,3%, в ПК – у 38,9%, в брыжейке тонкой кишки – у 11,1% [9]. При ретроспективном анализе морфологических заключений операционного материала 148 больных, оперированных в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (1994-2011 гг.) по поводу НЭО различных отделов пищеварительной системы, опухоли ДПК составили 5,4%, ТК и ПК – 13,5% [4]. По данным Л.Е. Гуревич и соавт. (2007), среди 293 исследованных НЭО ЖКТ в 260 случаях опухоли локализовались в поджелудочной железе и только в 11 случаях в тонкой кишке (из них в 2 – в ДПК и в 2 – в фатеровом соске) [3].

В Иркутском областном онкологическом диспансере с 2005 по 2014 гг. находились на обследовании и лечении 168 больных с НЭО пищеварительной системы. У 23 (13,7%) из них опухоли локализовались в тонкой кишке: у 9 (39,1%) – в ДПК, у 4 (17,4%) – в ТК, у 8 (34,8%) – в ПК, у 2 (8,7%) – в фатеровом соске.

В классификации ВОЗ (2000) для всей группы новообразований из клеток диффузной нейроэндокринной системы ранее общепризнанный термин «карциноид» был заменен определением «нейроэндокринные опухоли» (НЭО). В предложенной классификации, с учетом критериев оценки злокачественного потенциала для всех локализаций НЭО в ЖКТ, в отдельные группы были выделены: 1) высокодифференцированные НЭО (доброкачественные или с неопределенным потенциалом злокачественности); 2) высокодифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) с низкой степенью злокачественности; 3) низкодифференцированные (мелкоклеточные) НЭК с высокой степенью злокачественности; 4) смешанные экзокринно-эндокринные карциномы; 5) опухолеподобные образования. Термин

«карциноиды» как синоним употребляется для высокодифференцированных НЭО [7,50]. Эта классификация и до настоящего времени служит практическим руководством для патологов при стандартизации диагнозов [5].

В последней классификации ВОЗ (2010) опухолей пищеварительной системы (WHO Classification of Tumours of the Digestive System) для обозначения всей группы новообразований нейроэндокринной природы предложен термин «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН). В классификацию вошли предложенные Европейского общества по изучению НЭО (ENETS, 2006) система определения степени злокачественности (Grade, G) на основе оценки митотического индекса и пролиферативной активности опухолевых клеток (индекса Ki-67) и Американского объединенного комитета по онкологии (AJCC) система TNM-стадирования. Все высококодифференцированные новообразования обозначают термином «нейроэндокринная опухоль» (НЭО), которые могут быть низкой (G1) или промежуточной (G2) степени злокачественности. Все низкокодифференцированные новообразования называют «нейроэндокринный рак» (НЭК), имеют высокую степень злокачественности (G3). Термин «карциноид» применяется как синоним всех высококодифференцированных НЭО G1 [17].

Классификация НЭН тонкой кишки по ВОЗ
(С. Capella и соавт., 2010)

1. Нейроэндокринная опухоль – НЭО	
Нейроэндокринная опухоль G1 (карциноид) – НЭО G1	8240/3
Нейроэндокринная опухоль G2 – НЭО G2	8249/3
2. Нейроэндокринная карцинома – НЭК G3	8246/3
Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8013/3
Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома	8041/3
3. Смешанная аденонейроэндокринная карцинома – САНЭК	8244/3
4. ЕС-клеточная серотонин-продуцирующая НЭО	8241/3
5. Ганглиоцитарная параганглиома	8683/0
6. Гастронома	8153/3
7. L-клеточная, глюкагон-подобный пептид и полипептид (PP/PYY) продуцирующая НЭО	8251/1
8. Соматостатин-продуцирующая НЭО	8156/3

Для обозначения НЭН тонкой кишки ряд авторов (особенно патологи) и до настоящего времени используют термин «карциноид», к которому относят высококодифференцированные НЭО G1и G2 и высококодифференцированные НЭК [5,40].

С учетом эмбриогенеза, генетического фона, гистопатологических особенностей, клинических проявлений и исходов лечения по локализации принято выделять две группы НЭН тонкой кишки: 1) двенадцатиперстной кишки с проксимальным отделом тощей кишки, 2) дистального отдела тощей кишки с подвздошной кишкой и дивертикула Меккеля.

К НЭН ДПК и проксимального отдела ТК относятся: 1) высококодифференцированные НЭО G1 (карциноиды), обычно нефункционирующие, локализованные в пределах слизисто-подслизистого слоя, без инвазии сосудов и не превышающие 1 см в диаметре (гастрин- и серотонин продуцирующие, ганглиоцитарные параганглиомы); 2) высококодифференцированные НЭО G2, локализованные в пределах слизисто-подслизистого слоя, с инвазией сосудов и размерами более 1 см (гастрин-, соматостатин- и серотонин продуцирующие); 3) высококодифференцированные НЭК с глубокой инвазией подслизистого слоя или наличием метастазов (гастрин-, соматостатин-, серотонин продуцирующие, злокачественные ганглиоцитарные параганглиомы); 4) низкокодифференцированные мелкоклеточные НЭК и опухоли высокой степени злокачественности.

НЭН ДПК и проксимального отдела ТК в основном составляют гастрин-клеточные (54-65%), соматостатин-клеточные (15-27%), ганглиоцитарные параганглиомы (6-9%) и 1,8% PP/PYY продуцирующие опухоли [20,26].

НЭН дистального отдела ТК и ПК в основном представлены карциноидами, ЕС-клеточными (серотонин

продуцирующими) и реже L-клеточными (продуцирующие глюкагон-подобные пептиды и PP/ PYY) опухолями. НЭК и низкокодифференцированные опухоли в этой области не выявлены.

НЭН ДПК и проксимального отдела тощей кишки

НЭН ДПК составляют 5,7%, а ТК – 1% от всех НЭО пищеварительной системы. Карциноиды ДПК составляют 4% от всех карциноидов ЖКТ и 11% среди тонкокишечных карциноидов [36]. По данным программы SEER, частота карциноидов ДПК за период 1973-2002 гг. возросла с 3,6% до 16% среди тонкокишечных карциноидов и составляет 0,07 на 100 000 населения [38].

НЭН ДПК и проксимального отдела ТК чаще встречаются у женщин, средний возраст при установлении диагноза составляет 64 года [27,38]. Размер первичной опухоли от 0,1 до 4 см, в среднем 1,2-1,8 см, большинство (73%) менее 2 см в диаметре, серого цвета, в виде полиповидного образования в подслизистом слое с фокальным язвенным поражением слизистой. Возможно образование внутрисстеночных узлоподобных инфильтратов более 5 см в диаметре. В 7-13% случаев НЭН могут быть множественными [18,49]. Примерно в 15-20% они могут сочетаться с другими опухолями, обычно аденокарциномами, преимущественно расположенными в толстой кишке [21].

Наибольшую группу составляют гастрин-клеточные опухоли – гастриномы (54-65%), которые могут быть функционирующими и нефункционирующими, спорадическими или возникающими в сочетании с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН-1, синдром Вермера).

В последнее время резко изменились представления о частоте локализации спорадических гастрином. Если ранее считалось, что у 80% больных они локализируются в поджелудочной железе и только у 12-20% в ДПК, то в последние годы показано, что у 60-80% гастриномы обнаруживаются в стенке ДПК [8,29,33,44]. Общепризнанной причиной ложной диагностики панкреатических гастрином является близкое расположение опухоли или ее метастазов к поджелудочной железе.

Гастрономы обычно имеют небольшие размеры (0,8 см), примерно в 25% встречаются в составе с синдрома МЭН-1 и в отличие от спорадических развиваются в более молодом возрасте, обычно бывают множественными и небольших размеров [14,24].

Около 50% спорадических гастрином являются функционирующими, вызывающими синдром Золлингер-Эллисона (СЗЭ). Гастрономы, ассоциированные с СЗЭ, обычно в размерах менее 1 см, ограничены в слизисто-подслизистом слое, локализируются в верхнем отделе ДПК. Средний возраст больных с СЗЭ моложе, чем при нефункционирующих опухолях – соответственно 39 и 66 лет [20]. Гастрономы с СЗЭ выявляются у 20-61% пациентов с синдромом МЭН-1 [25,30].

Соматостатин-продуцирующие опухоли встречаются одинаково часто у мужчин и женщин, чаще в возрасте 40-50 лет, локализируются в периапулярной области, их размеры в среднем составляют 1,8 см. Соматостатинома является злокачественной опухолью, инвазирует мышечную пластинку слизистой ДПК, сфинктер Одди и головку поджелудочной железы. Не отмечено развитие синдрома соматостатиномы (диабет, диарея, гипо- и ахлоргидрия, анемия), который наблюдается при локализации опухоли в поджелудочной железе.

Ганглиоцитарные параганглиомы относятся к числу редких опухолей. В зарубежной литературе приводится около 100 таких наблюдений. В отечественной литературе первое описание этого заболевания принадлежит И.В. Бульчевой с соавт. (2006). Эти опухоли обычно больше 2 см в диаметре, иногда с множественной локализацией, нередко проявляются в виде инфильтратов, часто метастазируют в лимфатические узлы.

Высокодифференцированные серотонин-продуци-

Таблица 1

рующие НЭО встречаются редко, в 4% сопровождаются карциноидным синдромом в основном при наличии метастазов в печени.

НЭК являются низкодифференцированными, высокой степени злокачественности, могут быть представлены мелко- и крупноклеточными карциномами. Чаще встречается у мужчин, средний возраст составляет 70 лет, локализуются в области Фатерова соска, обычно гормонально не активны. Их размеры составляют 2-4 см, представлены в виде изъязвлений или некрозом бугристого образования, характеризуются глубокой пристеночной инвазией, ангио- и нейроинвазией. метастазируют в лимфоузлы и печень.

Примерно 7% дуоденальных карциноидов сочетаются с нейрофиброматозом I типа (болезнь Реклингаузена) с преимущественной локализацией в периапулярной области [18,27].

Большинство НЭН ДПК и проксимального отдела ТК кишки являются асимптоматическими и выявляются случайно при эндоскопии или при морфологическом исследовании после гастрэктомии или панкреатодуоденэктомии по поводу злокачественных опухолей. При медленно прогрессирующем росте опухоли возникают нечеткие проявления абдоминального дискомфорта с явлениями интермитирующей кишечной непроходимости. Вследствие малых размеров, стертой и неспецифической клинической картины, НЭО редко выявляются на ранних стадиях, а правильная диагностика задерживается примерно на 4-6 лет [25,26].

СЗЭ с гипергастринемией, гиперпродукцией соляной кислоты и рефрактерной язвенной болезнью считается единственным синдромом нейроэндокринной гиперфункционирующей опухоли в ДПК и верхнем отделе ТК. Наиболее частыми клиническими проявлениями гастрином являются абдоминальный болевой синдром, диарея, которая в 10-35% случаев может быть единственным симптомом заболевания, изжога, тошнота, рвота. Большинство больных с СЗЭ являются *Helicobacter-pylori*-негативными. Для пептических язв и ДПК при СЗЭ характерны резистентность к противоязвенной терапии, рецидивирующее течение и высокая частота развития осложнений (кровотечения, перфорации, пенетрации). Клиническая картина СЗЭ при спорадических гастриномах и ассоциированных с синдромом МЭН-1 не имеет специфических отличий [8].

Соматостатин-продуцирующие опухоли, ганглиогитарные параганглиомы и низкодифференцированные НЭК, которые локализуются в области дуоденального соска, часто сочетаются с желтухой, при изъязвлении возможны кровотечения.

Опухоли с инвазией за пределы подслизистого слоя, с локальными или отдаленными метастазами потенциально являются высокой степени злокачественности и относятся к «агрессивным опухолям». К ним относятся примерно 10% от всех гастрин-клеточных опухолей ДПК и проксимального отдела ТК, 58% спорадических гастрин-клеточных опухолей с СЗЭ и 45% гастрин-клеточных опухолей при синдроме МЭН-1, ассоциированного с СЗЭ. Гастриномы, ассоциированные с СЗЭ, имеют менее благоприятный прогноз, чем нефункционирующие, поскольку они чаще метастазируют и глубоко инфильтрируют ткани [20]. Около 67% всех соматостатин-клеточных опухолей являются «агрессивными», а большинство ганглиогитарных параганглиом доброкачественными.

У 67% пациентов на момент постановки диагноза карциноид ДПК локализуется только в стенке кишки, региональные метастазы выявляются у 9%, отдаленные – у 10% (38). Метастазы в региональные лимфатические узлы при дуоденальной гастриноме с синдромом Золлингер-Эллисона отмечаются в 25%. Прогноз при злокачественных гастриномах ДПК намного благоприятнее, чем при панкреатических, что связано с их меньшими размерами и более редкими метастазами в печень. По данным программы SEER (1977-2004 гг.) в США при

карциноидах ДПК общая 5-летняя выживаемость составляет 65,5%, при локальных опухолях – 72,7%, при региональных метастазах – 65,8%, при отдаленных метастазах – 31,5% [26,38].

НЭН дистального отдела тощей и подвздошной кишки

Ежегодная выявляемость НЭН этой локализации составляет 0,28-0,8 на 100 000 населения [36,47]. Большинство тонкокишечных НЭН наблюдается в ПК, частота которых возросла с 52% до 63,6% (1973-2002 гг.), в то время как частота аденокарциномы снизилась с 18,6% до 12,2% [38]. По данным А. Burke и соавт. (1997), у 70% опухоли локализовались в ПК, у 11% – в ТК и у 3% – в дивертикуле Меккеля.

НЭО этой локализации одинаково часто встречаются у мужчин и женщин в возрасте 55-75 лет. В 25-30% случаев опухоли множественные. Существует мнение, что это могут быть метастазы первичной опухоли в различных отделах тонкой кишки [31,53]. Размеры первичной опухоли от 0,3 до 5,5 см (в ТК в среднем 1,5 см, в ПК – 2,5 см). В 13% их размер менее 1 см, в 47% – менее 2 см и в 47% – более 2 см в диаметре [19]. Они выявляются в слизисто-подслизистом слое, часто глубоко инфильтрируют мышечный слой и брюшину.

НЭО дистального отдела ТК и ПК редко ассоциируются с синдромом МЭН-1, в 15-25% синхронно или метастазно сочетаются с другими злокачественными опухолями (чаще аденокарциномами), преимущественно расположенных в толстой кишке [21]. Типичный карциноидный синдром, обусловленный продукцией серотонина, отмечается у 20-30% больных и в основном проявляется при наличии метастазов в печени.

Клинические проявления обычно выявляются в поздней стадии заболевания и характеризуются спастическими болями в области живота, обусловленные периодически возникающей непроходимостью кишечника. Сужение просвета кишки происходит не только за счет увеличения в размерах опухоли, но и развитием интраабдоминального фиброза тканей и эластоза сосудов брыжейки под влиянием действия серотонина с образованием внутрибрюшных инфильтратов и спаек. В 42-66% вторичная тонкокишечная непроходимость сочетается с фиброзом этой области [38]. Мезентериальный фиброз и эластоз могут быть причиной «абдоминальной ангины», в связи с чем проба с нитроглицерином может быть полезна в дифференциальной диагностике с механической непроходимостью [23].

ЕС-клеточная серотонин-продуцирующая НЭО дивертикула Меккеля встречается редко. В литературе описано 174 наблюдения [20]. Преимущественно встречаются у мужчин (в 3/4 случаев) в возрасте от 14 месяцев до 82 лет. Опухоли, выявленные случайно при отсутствии клинических проявлений и метастазов, имели небольшие размеры. Клинические проявления те же, что и при карциноидах ТК и ПК, но отличаются меньшей агрессивностью, не обладают выраженной нейроэндокринной активностью, однако, может сопутствовать карциноидный синдром. У 50% больных при появлении болей в животе, диареи, тошноты, рвоты уже были отмечены метастазы.

На момент постановки диагноза карциноидная опухоль локализуется только в стенке ТК или ПК у 22-32% пациентов, метастазы в региональных лимфатических узлах выявляются у 38-44%, метастазы в печени – у 26-30% [38,54]. В 89% опухоли этой локализации были признаны злокачественными [14,19]. По данным программы SEER (1973-2004 гг.), общая 5-летняя выживаемость при карциноидах ТК составила 58,2%, при локальных опухолях – 72,6%, при региональных метастазах – 61,6%, при отдаленных метастазах – 43%, при карциноидах ПК – 66,1%, 76,7%, 74,5% и 48,6% соответственно [26,38].

Дооперационная диагностика НЭН тонкой кишки остается трудной. В качестве традиционных методов топической диагностики используют рентгенологические, фиброгастродуоденоскопию с прицельной биоп-

сией, УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфию с аналогами соматостатиновых рецепторов, селективную ангиографию, о чувствительности и специфичности которых существуют противоречивые мнения. И.В. Маев и соавт. (2014), на основании данных ряда ведущих зарубежных исследователей, представили сводные данные о чувствительности различных методов визуализационной диагностики первичной локализации гастрином: УЗИ органов брюшной полости – 22% (6-70%), КТ – 42% (33-100%), МРТ – 27% (21-100%), селективная абдоминальная ангиография – 70% (35-100%), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов – 70% (58-77%), эндоскопическое УЗИ – 70% (40-100%), интраоперационное УЗИ – 91% (80-100%) [8].

КТ, МРТ, сцинтиграфия с радиоизотопами к рецепторам соматостатина в сочетании с однофотонной эмиссионной КТ имеют высокую диагностическую ценность для выявления отдаленных метастазов (в 70%, 80% и 93% соответственно), а также рецидива заболевания [46,52]. Примерно в 20% НЭН тонкой кишки остаются нераспознанными стандартными методами топической диагностики, что может служить показанием к проведению лапароскопии с выполнением интраоперационного УЗИ [8,41].

Важное значение в диагностике принадлежит определению наиболее значимых циркулирующих общих и специфических маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи (хромогранина А, нейронспецифической энolahзы, серотонина, гистамина, 5-ОИУК, vasoактивного интестинального полипептида и др.). Наиболее значимым маркером функционирующих и нефункционирующих опухолей считается хромогранин А, определение которого считается обязательным при обследовании больных с НЭО. Для диагностики гастрином основным методом является определение уровня гастрина в сыворотке крови, базальной и стимулированной желудочной секреции, использование провокационных тестов с секретинном. Все больные с СЗЭ нуждаются в углубленном обследовании для исключения или подтверждения синдрома МЭН-1.

Морфологическая диагностика НЭН тонкой кишки невозможна без иммуногистохимического исследования с определением экспрессии основных маркеров нейроэндокринной дифференцировки и прежде всего хромогранина А, синаптофизина, нейронспецифической энolahзы, определения митотической активности и индекса пролиферации (Ki-67).

Выбор тактики лечения НЭО тонкой кишки определяется, прежде всего, распространенностью опухолевого процесса. На момент постановки диагноза локализованная форма заболевания выявляется у 25-30%, местнораспространенная – у 30-45%, диссеминированный опухолевый процесс – у 25-30% больных [9,26,28,37].

Хирургическое лечение остается методом выбора и единственным способом добиться выздоровления. При локализованной форме заболевания операция обеспечивает 5-летнюю выживаемость в 80-100% при резектабельности опухоли [9]. Однако, радикальная операция возможно только в 20% [38]. При нерезектабельных и/или метастатических опухолях считается целесообразным паллиативные операции с целью удаления основной массы опухоли, что создает условия для дальнейшей медикаментозной терапии [7].

При нефункционирующей высокодифференцированной НЭО размерами менее 1 см, локализованной в подслизистом слое и отсутствии метастазов считается

возможным выполнение миниинвазивного эндоскопического вмешательства – субмукозальной эндодиссекции опухоли [6,13,18,26].

При СЗЭ в рамках синдрома МЭН-1 большинство авторов рекомендуют на первом этапе выполнить операцию по поводу гиперпаратиреоза и потом произвести удаление дуоденальной гастриномы [15,25,53].

Комплексная консервативная терапия направлена на подавление секреторной и метастатической активности, усиление антипролиферативного эффекта. Особое значение придается синтетическим аналогам соматостатина – октреотиду и его пролонгированным формам (сандастатин ЛАР, ланреотид аутожел, соматулин аутожел) в сочетании с интерфероном. При функционирующей НЭО терапия аналогами соматостатина рекомендуется как лечение первой линии. Антисекреторная терапия включает высокие дозы ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, эзомепразол). Такая терапия способствует подавлению секреции биологически активных соединений опухолью, снижению уровня гастрина при гастриномах, обладает антипролиферативным эффектом, позволяет контролировать развитие опухолевого процесса, увеличивает выживаемость больных с метастазами и улучшает качество жизни [3,43,48,51].

Возможности химиотерапии в лечении НЭО ограничены. Химиотерапия остается методом выбора при быстрорастущих низкодифференцированных метастатических опухолях. Используют стрептозотин, доксорубин, цисплатин, 5-фторурацил в различных комбинациях [22,43].

В комплексном лечении больных с НЭН тонкой кишки показана эффективность молекулярной таргетной терапии с использованием ингибиторов неангиогенеза новообразований и протеинкиназы – бевацизумаб, сунитиниб, ритуксимаб, эверолимус в сочетании с химиотерапевтическими препаратами [10,11,34,43].

Наличие изолированных метастазов в печени считается показанием для их хирургического удаления или локальной регионарной терапии (эмболизация, радиоэмболизация печеночной артерии, криохирургия), что в сочетании с медикаментозной терапией позволяет уменьшить размеры опухоли, снизить уровень экскреции гормонов, добиться клинического улучшения [16,32,39,42].

В заключение следует подчеркнуть, что проблема диагностики и лечения НЭН тонкой кишки остается трудной. В течение 30 лет (1973-2004 гг.) в США 5-летняя выживаемость при НЭО тонкой кишки существенно не изменилась и составляет 64%, при локальных опухолях – 74,4%, при региональных метастазах – 72,9%, при отдаленных метастазах – 45,4% [26,38].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 20.02.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булычева И.В., Кузьмин И.В., Ноблз Э., Забазный Н.П. Ганглиоцитарная параганглиома двенадцатиперстной кишки // Архив патологии. – 2006. – №2. – С.46-48.
2. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной

железы. – М.: Литера, 2007. – 104 с.

3. Гуревич Л.Е., Казанцева И.А., Егоров А.В., Бритвин Т.А. Диагностика и новые подходы к лечению злокачественных нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Современные аспекты хирургической эндокринологии. – Саранск, 2007. – С.70-71.

4. Делекторская В.В., Кушлинский Н.Е. Нейроэндокринные опухоли пищеварительной системы: морфологический спектр и клеточная пролиферация (индекс Ki-67) // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – №5. – С.28-37.
5. Казанцева И.А., Гуревич Л.Е. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и легких // Патологическая анатомия. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.858-874.
6. Королев В.Н., Важенин А.В., Зуйков К.С. и др. Первый опыт субмукозальной эндодиссекции карцинома дуоденальной двенадцатиперстной кишки // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – №6. – С.76.
7. Кэплин М., Кволс Л. Нейроэндокринные опухоли: Руководство для врачей. – М.: Практическая медицина, 2011. – 224 с.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Синдром Золлингер-Эллисона: современные аспекты диагностики и лечения // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – №4. – С.57-69.
9. Поликарпова С.Б., Комов Д.В., Ожерельев А.С. Особенности клинического течения нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Вестник Московского онкологического общества. – 2011. – №6-8. – С.3-5.
10. Поликарпова С.Б., Любимова Н.В., Ожерельев А.С. и др. Роль факторов ангиогенеза у больных нейроэндокринными опухолями органов брюшной полости // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – №12. – С.50-53.
11. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Возможности таргетной терапии нейроэндокринных опухолей // Клиническая медицина. – 2014. – №8. – С.5-14.
12. Хомяков В.М. Применение ланреотида (Соматулина Аутожел) у больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – №5. – С.71-78.
13. Яйцев С.В., Зуйков К.С., Королев В.Н., Суровцев И.Ю. Эндоскопическое лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта // Сучасни медицински технологии. – Запорожье, 2013. – №3. – С.242-244.
14. Arnold R., Rinke A., Klose K., et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors; a randomized trial // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P.761-771.
15. Anlauf M., Perren A., Meyer C., et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 128. – P.1187-1198.
16. Bilchik A. Current and emerging strategies for the treatment of unresectable hepatic neuroendocrine metastase // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.426-433.
17. Bosman F., Carniero F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc. – 2010.
18. Burke A., Sobin L., Federspiel B., et al. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic study of 99 cases // Arch. Pathol. Lab Med. – 1990. – Vol. 114. – P.700-704.
19. Burke A., Thoas R., Elsayed A., Sobin L. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases // Cancer. – 1997. – Vol. 79. – P.1086-1093.
20. Capella G., Arnold R., Klimstra D. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine // In: Bosman F., Carniero F., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc, 2010. – P.102-107.
21. Cioffi U., De Simone M., Ferrero S., et al. Synchronous adenocarcinoma and carcinoid tumor of the terminal ileum in a Grohns disease patients // Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P.157-162.
22. Delaunoit T., Ducreux M., Boige V., et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol. 40. – P.515-520.
23. De Uries H., Wijffels R., Willemsse P., et al. Abdominal angina in patients with a midgut carcinoid, a sign of severe pathology // World. J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P.1139-1142.
24. Garbrecht N., Anlauf M., Schmitt A., et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity // Endocr. Relat. Cancer. – 2008. – Vol. 15. – P.229-241.
25. Gibril F., Schumann M., Pace A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // Medicine (Baltimore). – 2004. – Vol. 83 №1. – P.43-83.
26. Gustafsson B., Kidd M., Modlin I. Small intestinal neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.100-111.
27. Hartel M., Wente M., Sido B., et al. Carcinoid of the ampulla of Vater // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P.676-681.
28. Hauso O., Gustafsson B., Kidd M., et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America // Cancer. – 2008. – Vol. 113. №10. – P.2655-2664.
29. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18. №39. – P.5495-5503.
30. Jensen R., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal) and pancreatic // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 84. – P.173-182.
31. Katona T., Jones T., Wang M., et al. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis // Cancer. – 2006. – Vol. 66. – P.4936-4942.
32. Klinsey T., Fong Y. Surgical treatment for hepatic metastases from neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.418-425.
33. Kloppel G., Rindi G., Anlauf M., et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // Virchows Arch. – 2007. – Suppl. 1. – P.9-27.
34. Kulke M., Leus H., Meropol N., et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P.3403-3410.
35. Maggard M., O'Connell J., Ko C. Updated population-based review of carcinoid tumors // Am. Surg. – 2004. – Vol. 240. – P.117-122.
36. Modlin I., Lye K., Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P.934-959.
37. Modlin I., Kidd M., Latich I., et al. Current status of gastrointestinal carcinoids // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P.1717-1751.
38. Modlin I., Champaneria M., Chan A., Kidd M. A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // Am. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 102. – P.1464-1473.
39. Masumuru S., Chen H., Rajpal S., et al. Metastatic neuroendocrine tumors: resection improves survival // Arch. Surg. – 2006. – Vol. 141. – P.1000-1004.
40. Nilsson O. Pathology of intestinal carcinoids // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.268-274.
41. Norton J., Fraker D., Alexander H., et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244. – P.410-419.
42. Osborne D., Zervos E., Strosberg J., et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – Vol. 13. – P.572-581.
43. Panzuto F., Capurso G., Fave G. Medical treatment of gastro-entero-pancreatic endocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.364-369.
44. Pritchard D. Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. №5. – P.1380-1383.
45. Ramage J., Davies A., Ardill J., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P.1-16.
46. Sahani D., Bonaffini P., Fernandez-Del C., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // Radiology. – 2013. – Vol. 266. №1. – P.38-61.
47. Schottenfeld D., Beede-Dimmer J., Vigneau F. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19. – P.58-69.
48. Shojamanesh H., Gibril F., Louie A., et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // Cancer. – 2002.

– Vol. 15. – P.331-343.

49. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P.1587-1595.

50. Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al. *Histological Typing Endocrine Tumours* – New York: Springer, 2000.

51. Sun W., Lipsitz S., Catalano P., et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or docarbasine in the treatment of advanced carcinoid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.4897-4904.

52. Tan E., Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 2. №1. – P.28-43.

53. Waldmann J., Fendrich V., Habbe N., et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // *World. J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P.1208-1218.

54. Yantiss R., Odze R., Farraye F., Rosenberg A. Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P.811-817.

REFERENCES

1. Bulycheva I.V., Kuzmin I.V., Noblz E., Zabazny N.P. Gangliotsitarnaya of a duodenum pas-raganlioma // *Archiv patologii*. – 2006. – №2. – P.46-48. (in Russian)

2. Gorbunova V.A., Eagle N.F., Egorov G.N., Kuzminov A.E. Vysokodifferen-tsirovannye neuroendocrine tumors (carcinoid) and neuroendocrine tumors of a pancreas. – Moscow: Letter, 2007. – 104 p. (in Russian)

3. Gurevich L.E., Kazantseva I.A., Egorov A.V., Britvin T.A. Diagnostics and new approaches to treatment of malignant neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Modern aspects of surgical endocrinology*. – Saransk, 2007. – P.70-71. (in Russian)

4. Delektorskaya V.V., Kushlinsky N.E. Neuroendocrine tumors digestive sistemy: morfologicheskoy range and cellular proliferation (Ki-67 index) // *Bulleten Rossijskoj Akademii Meditsinskij Nauk*. – 2013. – №5. – P.28-37. (in Russian)

5. Kazantseva I.A., Gurevich L.E. Neuroendocrine tumors of a digestive tract and lungs. Pathological anatomy. National management. – Moscow: GEOTAR-media, 2011. – P.858-874. (in Russian)

6. Korolev V.N., Vazhenin A.V., Zuikov K.S., et al. The first experience of a submukozalny endodissektion of a kartsinoid of a bulb of a duodenum // *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. – 2011. – №6. – P.76. (in Russian)

7. Keplin M., Kvols of L. Neuroendocrine tumors. The management for doctors. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011. – 224 p. (in Russian)

8. Mayev I.V., Andreyev D.N., Curly-headed Yu.A., Dicheva D.T. Sindr Zollinger-ra-Ellisona: modern aspects of diagnostics and treatment // *Rossijskij Zurnal Gastroenterol., Gepatol. I Koloproktol.* – 2014. – №4. – P.57-69. (in Russian)

9. Polikarpova S.B., Komov D.V., Ozherelyev A.S. Features of a clinical course of neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Vestnik Moskovskogo Onkologicheskogo Obschestva*. – 2011. – №6-8. – P.3-5. (in Russian)

10. Polikarpova S.B., Lyubimov N.V., Ozherelyev A.S., et al. A role of factors of An-giogeneza at patients with neuroendocrine tumors of bodies of a belly cavity // *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy I farmatsevticheskoy khimii*. – 2011. – №12. – P.50-53. (in Russian)

11. Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Possibilities of targentny therapy of neuroendocrine tumors // *Klinicheskaya meditsina*. – 2014. – №8. – P.5-14. (in Russian)

12. Homjakov V.M. Application of a lanreotid (Somatulina Autozhel) for patients with neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Onkologiya. Zurnal imeni P.A. Herzena*. – 2014. – №5. – P.71-78/ (in Russian)

13. Yaytsev S.V., Zuikov K.S., Korolev V.N., Surovtsev I.Yu. Endoscopic treatment of neuroendocrine tumors of a digestive tract // *Suchasni medichni tekhnologii*. – 2013. – №3. – P.242-244. (in Russian)

14. Arnold R., Rinke A., Klose K., et al. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors; a randomized trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P.761-771.

15. Anlauf M., Perren A., Meyer C., et al. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 128. – P.1187-1198.

16. Bilchik A. Current and emerging strategies for the treatment of unresectable hepatic neuroendocrine metastase // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.426-433.

17. Bosman F., Carniero F., Hruban R., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc. – 2010.

18. Burke A., Sobin L., Federspiel B., et al. Carcinoid tumors of the duodenum. A clinicopathologic stud of 99 cases // *Arch. Pathol. Lab Med.* – 1990. – Vol. 114. – P.700-704.

19. Burke A., Thoas R., Elsayed A., Sobin L. Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P.1086-1093.

20. Capella G., Arnold R., Klimstra D. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine // In: Bosman F., Carniero F., Theise N. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. – Lyon, JACC, Precc, 2010. – P.102-107.

21. Cioffi U., De Simone M., Ferrero S., et al. Synchronous adenocarcinoma and carcinoid tumor of the terminal ileum in a Grohns disease patients // *Cancer*. – 2005. – Vol. 5. – P.157-162.

22. Delaunoit T., Ducreux M., Boige V., et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? // *Eur.J.Cancer*. – 2004. – Vol. 40. – P.515-520.

23. Gibril F., Wiffels R., Willemsse P., et al. Abdominal angina in patients with a midgut carcinoid, a sign of severe pathology // *World. J. Surg.* – 2005. – Vol. 29. – P.1139-1142.

24. Garbrecht N., Anlauf M., Schmitt A., et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndroms, and functional activity // *Endocr. Relat Cancer*. – 2008. – Vol. 15. – P.229-241.

25. Gibril F., Schumann M., Pace A., et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature // *Medicine (Baltimore)*. – 2004. – Vol. 83 №1. – P.43-83.

26. Gustafsson B., Kidd M., Modlin I. Small intestinal neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.100-111.

27. Hartel M., Wente M., Sido B., et al. Carcinoid of the ampulla of Vater // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P.676-681.

28. Hauso O., Gustafsson B., Kidd M., et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America // *Cancer*. – 2008. – Vol. 113. №10. – P.2655-2664.

29. Ito T., Cadiot G., Jensen R. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. №39. – P.5495-5503.

30. Jensen R., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (duodenal) and pancreatics // *Neuroendocrinology*. – 2006. – Vol. 84. – P.173-182.

31. Katona T., Jones T., Wang M., et al. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis // *Cancer*. – 2006. – Vol. 66. – P.4936-4942.

32. Klinsey T., Fong Y. Surgical treatment for hepatic metastases from neuroendocrine tumors // In: Modlin I., Oberg K. A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.418-425.

33. Kloppel G., Rindi G., Anlauf M., et al. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Virchows Arch.* – 2007. – Suppl. 1. – P.9-27.

34. Kulke M., Leus H., Meropol N., et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P.3403-3410.

35. Maggard M., O'Connell J., Ko C. Updated population-based review of carcinoid tumors // *Am. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P.117-122.

36. Modlin I., Lye K., Kidd M. A 5-decade analysis of 13715 carcinoid tumors // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – P.934-959.

37. Modlin I., Kidd M., Latich I., et al. Current status of

- gastrointestinal carcinoids // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P.1717-1751.
38. *Modlin I., Champaneria M., Chan A., Kidd M.* A three-decade analysis of 3911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P.1464-1473.
39. *Masumuru S., Chen H., Rajpal S., et al.* Metastatic neuroendocrine tumors: resection improves survival // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol. 141. – P.1000-1004.
40. *Nilson O.* Pathology of intestinal carcinoids // In: *Modlin I., Oberg K.* A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.268-274.
41. *Norton J., Fraker D., Alexander H., et al.* Surgery increases survival in patients with gastrinoma // *Ann. Surg.* – 2006. – Vol. 244. – P.410-419.
42. *Osborne D., Zervos E., Strosberg J., et al.* Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors // *Ann. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 13. – P.572-581.
43. *Panzuto F., Capurso G., Fave G.* Medical treatment of gastro-entero-pancreatic endocrine tumors // In: *Modlin I., Oberg K.* A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment. – Published by Felsenstein, 2007. – P.364-369.
44. *Pritchard D.* Zollinger-Ellison syndrome: still a diagnostic challenge in the 21st century // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. №5. – P.1380-1383.
45. *Ramage J., Davies A., Ardill J., et al.* Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P.1-16.
46. *Sahani D., Bonaffini P., Fernandez-Del C., et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management // *Radiology*. – 2013. – Vol. 266. №1. – P.38-61.
47. *Schottenfeld D., Beede-Dimmer J., Vigneau F.* The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19. – P.58-69.
48. *Shojamanesh H., Gibril F., Louie A., et al.* Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma // *Cancer*. – 2002. – Vol. 15. – P.331-343.
49. *Soga J.* Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases // *Cancer*. – 2005. – Vol. 103. – P.1587-1595.
50. *Solcia E., Kloppel G., Sobin L., et al.* *Histological Typing Endocrine Tumours* – New York: Springer, 2000.
51. *Sun W., Lipsitz S., Catalano P., et al.* Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or docarbasine in the treatment of advanced carcinoid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P.4897-4904.
52. *Tan E., Tan C.* Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 2. №1. – P.28-43.
53. *Waldmann J., Fendrich V., Habbe N., et al.* Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value // *World. J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P.1208-1218.
54. *Yantiss R., Odze R., Farraye F., Rosenberg A.* Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: a clinical and pathologic review of 68 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P.811-817.

Информация об авторах:

Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ;
Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии.

Information About the Authors:

Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course;
Beloborodov Vladimir Anatolyavich – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course IGMU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Batoroyev Yury Klimentyevich – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Dvornichenko Victoria Vladimirovna – MD, PhD, DSc, professor, department of oncology and radiation therapy.